

Universidad de San Carlos de Guatemala

Facultad de Ciencias Médicas

Escuela de Estudios de Postgrado

**“ IMPACTO DE TERLIPRESINA EN EL PACIENTE EN CHOQUE SÉPTICO ”**

**ANDRES RONALDO FIGUEROA CABRERA**

Tesis

Presentada ante las autoridades de  
la Escuela de Estudios de Postgrado  
de la Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Medicina Interna  
Para obtener el grado de  
Maestro en Ciencias en Medicina Interna  
Abril 2014



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: Andrés Ronaldo Figueroa Cabrera

Carné Universitario No.: 100020114

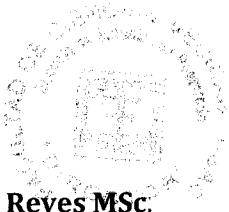

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias en Medicina Interna, el trabajo de tesis **"Impacto de terlipresina en el paciente en choque séptico"**.

Que fue asesorado: Dr. Jorge Luis Ranero Meneses MSc.



Y revisado por: Dr. Jorge Luis Ranero Meneses MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para febrero 2014.

Guatemala, 29 de enero de 2014



**Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.**  
Director  
Escuela de Estudios de Postgrado



**Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.**  
Coordinador General  
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo



Guatemala 20 de junio del 2013

Doctor

**Jorge Alexander Walter García**

Docente responsable

Maestría en Medicina Interna

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

**Por este medio le envío el informe Final de Tesis “IMPACTO DE TERLIPRESINA EN EL PACIENTE EN CHOQUE SEPTICO”** “perteneiente al DR. ANDRES RONALDO FIGUEROA, el cual ha sido revisado y aprobado.

Sin otro particular, de usted deferentemente

“ID Y ESMEÑAD A TODOS”

  
**Dr. Jorge Luis Ranero Meneses**

Revisor

Docente de Investigación

Maestría en Medicina Interna

Escuela de Estudios de Postgrado

Facultad de Ciencias Médicas

USAC - IGSS

**Dr. Jorge Luis Ranero M.**  
Unidad de Terapia intensiva  
HGE-IGSS



Guatemala 20 de junio del 2013

•  
Doctor

**Jorge Alexander Walter García**

Docente responsable

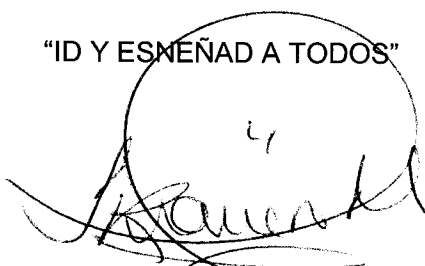
Maestría en Medicina Interna

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

**Por este medio le envío el informe Final de Tesis “IMPACTO DE TERLIPRESINA EN EL PACIENTE EN CHOQUE SEPTICO”** “perteneiente al DR. ANDRES RONALDO FIGUEROA, el cual ha sido revisado y aprobado.

Sin otro particular, de usted deferentemente

“ID Y ESNEÑAD A TODOS”



**Dr. Jorge Luis Ranero Meneses**  
Asesor  
Docente de Investigación  
Maestría en Medicina Interna  
Escuela de Estudios de Postgrado  
Facultad de Ciencias Médicas  
USAC - IGSS

**Dr. Jorge Luis Ranero M.**  
Unidad de Terapia intensiva  
HCE-IGSS





## INDICE DE CONTENIDOS

	PAGINA
RESUMEN .....	
CAPITULO I	
Introducción.....	01
CAPITULO II	
Antecedentes.....	02
CAPITULO III	
Objetivos.....	05
CAPITULO IV	
Material y Métodos.....	06
CAPITULO V	
Resultados.....	09
CAPITULO VI	
Discusión y Análisis.....	12
Conclusiones.....	14
Recomendaciones.....	15
CAPITULO VII	
Referencias Bibliográficas.....	16
CAPITULO VIII	
Anexos.....	18
PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR TRABAJO.....	19



## INDICE DE TABLAS

TABLA NO.		PAGINA
1	Características de la muestra.....	09
2	Diferencias de las medias en lactato al ingreso y a las 6 horas.....	09
3	Diferencias entre las medias de presión arterial media (PAM) al ingreso y a las 6 horas.....	10
4	Diferencia entre las medias de requerimientos de norepinefrina al ingreso y a las 6 horas.....	10
5	Estancia en unidad de cuidado crítico.....	11
6	Supervivencia al alta de cuidado crítico.....	11



## RESÚMEN

En la actualidad el manejo del choque séptico se basa en alcanzar metas de tratamiento lo más pronto posible como lo son presión venosa central, excreta urinaria, presión arterial media, lactato, hemoglobina, entre otros, con la finalidad de mejorar sobrevida, y cuando hablamos de alcanzar la meta de presión arterial media deberá ser igual o mayor a 65 mmHg luego de la terapia de resucitación hídrica el uso de vasopresores es lo indicado y se recomienda la utilización de drogas tales como norepinefrina de primera elección y en algunos casos especiales se puede considerar utilizar dopamina (1) sin embargo existen publicaciones acerca del uso de vasopresina o sus análogos como terlipresina en el manejo de estos pacientes con la finalidad de mejorar resistencias vasculares sistémicas, como lo demostró un estudio que comparó los efectos hemodinámicos luego de infusión de terlipresina en choque séptico en donde mejoró los valores de presión arterial media (12). El presente estudio evaluó el impacto en sobrevida y variables hemodinámicas que tiene el agregar terlipresina a la terapia estándar en los pacientes en choque séptico, para lo cual se asignaron de forma aleatoria a los pacientes a un grupo intervenido al cual se agregó terlipresina a la terapia estándar y otro grupo control, a el grupo intervenido se administró terlipresina en infusión continua a razón de 1.3 mcg/kg/min ( además de norepinefrina en infusión ) y se comparó contra un grupo al que se dio únicamente norepinefrina como vasopresor (control), en total se logró reclutar 23 pacientes, 11 en el grupo intervenido y 12 pacientes en el grupo de norepinefrina sola. Dentro de los resultados del estudio destaca que los valores de presión arterial media luego de 6 horas de iniciado el tratamiento en el grupo de terlipresina más norepinefrina y el de norepinefrina sola fueron 58.27 y 67.58 respectivamente con un valor de  $p = 0.53$  con resultados similares durante las primeras 24 horas, así también la variable sobrevida al alta de cuidado crítico fue del 0% en el grupo intervenido contra 4.3% en el grupo que se le dio únicamente norepinefrina con un valor de  $p = 1$ . Tomando en cuenta los datos que nos proporcionó el presente trabajo se concluye que el añadir terlipresina además del uso de norepinefrina no mejoró sobrevida al alta de cuidado crítico, ni mejoró presión arterial media de forma significativa.



## I INTRODUCCIÓN

El choque séptico es una entidad clínica que se presenta frecuente en el Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y es manejado de acuerdo a las guías internacionales para el manejo de la sepsis severa y choque séptico de la campaña de supervivencia de la sepsis. En base a las recomendaciones actuales se sugiere iniciar tratamiento lo más pronto posible y de igual forma alcanzar las metas en no más de 6 horas, y una de estas metas lo constituye la presión arterial media que debe ser igual o mayor a 65 mmHg, de no lograrse dicha meta luego de terapia de resucitación hídrica están indicadas las drogas vasopresoras como lo es el caso de norepinefrina y se puede considerar dopamina únicamente en casos especiales, así también puede utilizarse vasopresina a razón de 0.03 unidades por minuto con la finalidad de mejorar presión arterial media o de disminuir los requerimientos de norepinefrina. Partiendo del principio farmacológico de vasopresina y de su análogo de vida media larga como lo es terlipresina, medicamento que ya ha sido evaluado y ha demostrado ser útil en estudios en los que han evaluado pacientes en choque séptico, sin embargo aún no ha demostrado tener incidencia directa en la morbilidad a corto y largo plazo, quedándose solo como un medicamento que puede mejorar los parámetros hemodinámicos del paciente, ya que tomando en cuenta que terlipresina tiene alta afinidad por los receptores V1 causando vasoconstricción, y sabiendo que los pacientes con choque séptico los niveles de vasopresina se encuentran bajos luego de las primeras 24-48 horas, tiene sentido pensar que esta droga puede ser de utilidad en estos casos, por lo anterior se realizó el presente estudio para evidenciar si al agregar terlipresina a la terapia estándar se lograba mejorar variables hemodinámicas y sobrevida al alta de cuidado crítico.





## II ANTECEDENTES

El choque séptico (CS) se define por sepsis severa que no logra revertir hipotensión tras la resucitación hídrica (1), es una entidad que representa alta mortalidad afectando millones de personas alrededor del mundo, falleciendo por este problema uno de cada cuatro (incluso más) pacientes que presentan esta patología (1-5). El enfoque en el manejo de los pacientes en CS esta encaminado a mejorar las variables hemodinámicas como lo son presión venosa central (PVC) entre 8-12 mmHg, presión arterial media (PAM) mayor o igual a 65 mmHg, excreta urinaria mayor o igual a 0.5 ml/kg/hora, saturación venosa central mayor o igual a 70 mmHg los anteriores metas en el tratamiento deben de alcanzarse durante las primeras seis horas de manejo con la finalidad de reducir la tasa de mortalidad a los 28 días (1).

En la actualidad los vasopresores que se recomienda utilizar como primera opción en la terapia inicial para mejorar PAM son norepinefrina y solo en casos seleccionados dopamina, y otro de los medicamentos que se pueden considerar agregar a norepinefrina es vasopresina (1). Debido a que se sabe que durante el choque séptico puede desarrollarse hiposensibilidad, con disminución de los efectos vasopresores de las catecolaminas lo cual es una condición que compromete aún más la vida del paciente(6), obligando al médico a incrementar progresivamente la terapia a base de catecolaminas con el objetivo de mantener PAM en meta, pero por otro lado con la consecuencia de mayores efectos secundarios a las altas dosis de dichos medicamentos, en estos casos la tasa de mortalidad se acerca al 100% (7). Por lo anterior es importante que se tenga a la disponibilidad otras alternativas de tratamiento como terapia adjunta en dichos casos con exceso de catecolaminas, como lo podría ser la hormona arginina vasopresina (AV) que es una potente hormona endógena vasopresora sintetizada en la neurohipófisis. Existen reportes de casos y estudios clínicos pequeños en los cuales se ha demostrado que con infusión de AV se ha logrado revertir la hipotensión en choque vasodilatado resistente a catecolaminas (8-10).

Al hablar de la AV sabemos que se trata de un octapéptido que se encuentra junto con la oxitocina en la neurohipófisis. Es investigada la función de la AV desde el siglo 18, cuando al utilizar un extracto de la neurohipófisis en 1895 se demuestra por primera vez su efecto vasopresor (11), y su efecto antidiurético fue explotado hasta el año 1913 en donde se evidenció la disminución de la diuresis así como el incremento en la densidad urinaria y la sed, en 1920 se demostró que la aplicación local de este preparado de neurohipófisis provocaba vasoconstricción en capilares animales (11). De esta forma se iniciaron los estudios en choque séptico en el año 1997 cuando Landry y colaboradores observaron que las concentraciones plasmáticas se encuentran colapsadas en estos pacientes, posterior a ello comienzan investigaciones en esta población en particular (11).

La AV es un polipéptido con puentes disulfuro entre dos aminoácidos de cisteína, se sintetiza a nivel de las neuronas magnocelulares y parvocelulares del núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo para posteriormente ser transportada a la neurohipófisis de donde se almacena en gránulos y el proceso desde la síntesis hasta su almacenamiento tarda aproximadamente 1 a 2 horas (12).

Del total de la cantidad de AV almacenada 10-20 % puede ser liberada rápidamente al torrente circulatorio mientras que su secreción disminuye con los estímulos continuos como lo es el caso de los pacientes en estado de choque, que luego de estimulación excesiva produce elevación de AV en etapas tempranas y un descenso subsecuente (13). AV es rápidamente metabolizada por aminopeptidasas que están presentes en la mayoría de tejidos periféricos su vida media es aproximadamente 10 minutos pero puede llegar a ser hasta 35 minutos en algunas situaciones (14).

En cuanto a los efectos de AV podemos mencionar que a través de la estimulación de los receptores V1, V2 y V3 por medio de mecanismos intracelulares en los que interviene la fosfolipasa C y AMP cíclico se produce vasoconstricción, aumento de la permeabilidad al agua en los túbulos colectores a nivel renal, aumento de la secreción de hormona adrenocorticotrópica (15), y de esta forma incrementa los valores de presión arterial.

Específicamente en choque séptico se ha utilizado AV, en varios estudios clínicos en donde se ha demostrado incremento de cifras de PAM, disminución de la concentración de catecolaminas relacionado a un incremento de presión sanguínea e incremento de la excreta urinaria (16-19).

Un estudio en el cual 48 pacientes en choque vasodilatado con o sin sepsis fueron aleatorizados en dos grupos a recibir AV mas norepinefrina versus norepinefrina sola, todos los pacientes fueron monitorizados con catéter de arteria pulmonar y el punto final primario a evaluar fueron las diferencias hemodinámicas durante las primeras 48 horas, los resultados fueron alentadores para el grupo de AV más norepinefrina en el cual se demostró descenso de la frecuencia cardíaca y fue significativamente menor a la del grupo de norepinefrina sola ( $p=0.003$ ) mientras que PAM se incrementó ( $p<0.003$ ) y se mantuvo de forma significativa comparado con el grupo de norepinefrina sola, en este estudio prospectivo se logró demostrar que la combinación de AV con norepinefrina es un régimen vasopresor efectivo para tratar falla cardiocirculatoria en pacientes con choque vasodilatado resistente a catecolaminas, ya que los pacientes que recibieron AV en infusión tuvieron valores más altos de PAM e índice cardíaco, y concluye que dicha terapia es superior a la administración de norepinefrina sola en choque vasodilatado resistente a catecolaminas. (19)

Los estudios citados previamente utilizaron AV sin embargo esta forma no se encuentra disponible en todos los países pero se cuenta con lisina vasopresina ó terlipresina que es la forma de AV que se presenta en cerdos. Terlipresina es una análogo sintético de vasopresina siendo su vida media 6 horas lo cual contrasta con la vida media de AV la cual es de alrededor de 6 minutos. El primer estudio que evaluó los efectos terlipresina en choque séptico fue realizado en una pequeña serie de casos con ocho pacientes en donde terlipresina se administró a dosis única de 1 mg en bolus en pacientes con choque séptico refractario a catecolaminas en donde se demostró un incremento significativo durante las primeras cinco horas, así también el retiro parcial ó total de catecolaminas fue posible (20).

Otro estudio fue realizado en 15 pacientes con choque séptico dependiente de catecolaminas (noradrenalina  $\geq 0.6 \mu\text{g/kg/min}$ ) en donde se les administró a los pacientes 1 mg. intravenoso en bolus posterior a ello se demostró un incremento de MAP y un descenso significativo de índice cardíaco mientras que el aporte y consumo de oxígeno disminuyeron de forma significativa (21).

En base a el conocimiento actual de AV y probablemente de terlipresina, se puede aseverar que debido a las bajas concentraciones de esta hormona en los pacientes en choque séptico, el uso de AV exógena puede utilizarse en dosis de 0.03/Unidades/minuto como terapia adjunta a norepinefrina, como lo recomiendan las guías de la campaña de supervivencia de la sepsis publicado en el 2012 (1) mejorando así las concentraciones séricas de esta hormona, y con su consiguiente disminución de requerimientos de norepinefrina, así como también por el efecto vasopresor que ejerce a través de sus receptores que son diferentes a los de catecolaminas pueden beneficiarse aún más los pacientes en estado de choque refractarios a catecolaminas ya que esta variable hemodinámica se asocia a mal pronóstico alcanzado incluso el 100% de mortalidad.

Al momento vasopresina esta indicada en pacientes en parocardiopulmonario para substituir a la primera o segunda dosis de epinefrina según guías de la asociación americana del corazón (American Heart Association) publicadas en el 2010 (27) , por otro lado también la campaña de supervivencia de la sepsis la recomiendan en infusión en asociación con norepinefrina, con la finalidad de mejorar PAM y/o de disminuir los requerimientos de norepinefrina (1), sabiendo el efecto que su análogo terlipresina tiene y lo que se ha demostrado en varios estudios clínicos en cuanto a mejoría de las variables hemodinámicas y su vida media mayor podría considerarse que los pacientes en choque séptico podrían beneficiarse de su uso, para contestar dicha interrogante se decidió la realización del presente estudio clínico.



### **III OBJETIVOS**

#### **3.1 Generales**

- Comparar la respuesta de norepinefrina más terlipresina versus norepinefrina sola en pacientes en choque séptico durante su hospitalización en cuidado crítico.

#### **3.2 Específicos**

Comparar:

- Parámetros hemodinámicos en ambos grupos
- Morbilidad en ambos grupos
- Mortalidad en ambos grupos



## IV MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio: Aleatorizado experimental abierto.

4.2 Universo y muestra: Pacientes en choque séptico que ingresaron a la unidad de terapia intensiva de adultos durante el periodo del estudio y cumplieron con los criterios de inclusión.

4.3 Selección y tamaño de la muestra: Se tomaron un total de 23 pacientes aleatorizados de la siguiente forma 11 pacientes al grupo de norepinefrina más terlipresina y un grupo de 12 pacientes al grupo de norepinefrina sola.

4.4 Unidad de Análisis: Paciente ingresado a la unidad de cuidado crítico del Hospital General de Enfermedades –IGSS- durante el periodo del estudio que cumplieron los criterios de inclusión.

4.5 Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de edad
- Pacientes en choque séptico manejados con la terapia actual
- Pacientes ingresados y monitorizados en unidad de cuidado crítico
- Pacientes con consentimiento informado debidamente analizado y firmado por sus responsables

4.6 Criterios de exclusión:

- Pacientes embarazadas
- Pacientes que sean hipersensibles a la terlipresina
- Pacientes con hemorragia activa
- Pacientes con enfermedades terminales con sobrevida menor de un año
- Pacientes de quienes no se logró obtener consentimiento informado

4.7 Variables utilizadas y su operacionalización:

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Escala de medición	Tipo de variable
Mortalidad	Evento definido por la muerte de un paciente	Fallecimiento por cualquier causa de un paciente	Nominal	Categórica
Sexo	Género al que pertenece cada individuo	Género del paciente documentado en el expediente clínico	Nominal	Categórica

Edad	Cantidad de años de vida	Número de años desde el nacimiento hasta la fecha de ingreso al estudio	Razón	Numérica
Presión arterial media (PAM)	Presión promedio medida sobre un ciclo cardíaco completo	Valor resultante de dos veces la presión diastólica más la sistólica dividido tres	Razón	Numérica
Excreta Urinaria	Cantidad en ml de orina recolectada	Cantidad de ml de orina por hora recolectada y anotada en la hoja de monitoreo	Razón	Numérica
Lactato	Molécula que se produce a partir del ácido pirúvico	Valor de laboratorio que es medido a través de gases arteriales	Razón	Numérica
Requerimientos de norepinefrina	Cantidad de norepinefrina en gammas necesaria para mantener presión arterial media > 65	Cantidad de norepinefrina necesaria para mantener presión arterial media > 65	Razón	Numérica
APACHE II	Puntuación de severidad en pacientes críticamente enfermos	Puntaje resultante luego de ingresar variables del paciente a calculador de apache II	Razón	Numérica
Presión venosa central	Valor en centímetros de agua de la presión en la aurícula derecha	Valor resultante de la presión de aurícula derecha tomado por medio de un catéter central y monitor	Razón	Numérica
Creatinina	Compuesto orgánico que se deriva de la degradación de la creatina	Compuesto medido en sangre para estimar la función renal del paciente	Razón	Numérica

4.8 Instrumentos utilizados para la recolección de la información: Se utilizó el instrumento para la recolección de datos al momento del ingreso de cada paciente al estudio hasta que fuera egresado del área de cuidado crítico o falleciera por cualquier causa.

4.9 Procedimientos para la recolección de la información: Los datos que se tabularon fueron obtenidos directamente la hoja de monitoreo del paciente de cuidado crítico la cual es llenada por los médicos de dicha unidad así como del personal de enfermería.



4.10 Aspectos éticos: El estudio se realizó en pacientes con choque séptico lo cual representa alta mortalidad, se obtuvo el consentimiento informado de los responsables de cada paciente previo a su ingreso al estudio.

4.11 Procedimiento de análisis de la información: Se tomaron a los pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva de adultos que cumplieron los criterios de inclusión y luego se asignaron a cada grupo de forma aleatoria, posteriormente se llenó la boleta de recolección de datos respectiva. Se tomaron como variables hemodinámicas el lactato, presión arterial media, excreta urinaria, dosis de norepinefrina, presión venosa central, creatinina de los pacientes en base a lo anotado en hoja de monitoreo, la estancia y sobrevida al alta de cuidado crítico del paciente como punto final del estudio. Los datos fueron analizados por el paquete estadístico SPSS 18.0 se comparó las medias de las diferentes variables de los pacientes con prueba de t para muestras independientes de donde se obtuvo el p valor para cada variable tomando el valor de  $p < 0.05$  como significancia estadística, así también se utilizó la prueba de t para muestras relacionadas para comparar las medias al ingreso y a las 6 horas de las variables en estudio.



## V RESULTADOS

En la tabla 1 se colocan las características de ambos grupos en donde se evidencia que el p valor en todas las variables es mayor a 0.05 lo cual indica que la muestra es homogénea.

Tabla 1

Características de la muestra

	Norepinefrina + Terlipresina	Norepinefrina	p valor
Número de pacientes	11	12	
Apache II (puntos)	28.45	28.08	0.89
Edad (años)	55.27	71.83	0.15
PAM (mmHg)	50.09	67.75	0.1
Lactato (mmol/L)	4.7	4.33	0.8
creatinina (mg/dl)	3.4	3.05	0.72
Presión venosa central (cmH <sub>2</sub> O)	11.73	9.42	0.17
Dosis de norepinefrina (gammas)	1.35	0.94	0.19
Excreta urinaria (cc/hora)	38.64	35.83	0.87

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Prueba T de student

En la tabla número 2 se evidencia los valores de lactato de ingreso y durante las primeras 24 horas de manejo en cuidado crítico, en donde observamos los valores de las medias de las mediciones para ambos grupos demostrando que no existió diferencia estadísticamente significativa ya que el p valor es mayor de 0.05, sin embargo cabe destacar que en la medición de lactato a las 24 horas la media para el grupo intervenido fue de 4.13 mmol/L y en el grupo con norepinefrina sola de 2.64 mmol/L con un p valor de 0.30.

Tabla 2

Diferencias de las medias en lactato al ingreso y durante las primeras 24 horas

Lactato	Norepinefrina + Terlipresina	Norepinefrina	P valor
Al ingreso	4.7	4.33	0.8
A las 6 horas	4.38	4.68	0.83
A las 12 horas	3.53	4.05	0.68
A las 18 horas	4.23	3.58	0.63
A las 24 horas	4.13	2.64	0.30

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Prueba T de student

Los valores de las medias para ambos grupos, en cuanto a presión arterial media al ingreso y durante las primeras 24 horas demostró que al inicio los pacientes en el grupo intervenido presentó una media más baja 50.09 contra 67.75 del grupo con norepinefrina sola, sin embargo tanto al ingreso como en todas las mediciones de presión arterial media el p valor para dichas mediciones no fue inferior a 0.05

Tabla 3

Diferencias entre las medias de presión arterial media (PAM) al ingreso y durante las primeras 24 horas

<b>PAM</b>	<b>Norepinefrina + Terlipresina</b>	<b>Norepinefrina</b>	<b>P valor</b>
<b>Al Ingreso</b>	50.09	67.75	0.1
<b>A las 6 hrs</b>	58.27	67.58	0.53
<b>A las 12 hrs</b>	71.11	69.73	0.92
<b>A las 18 hrs</b>	67	77.20	0.36
<b>A las 24 hrs</b>	66.89	78.63	0.36

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Prueba T de student

La tabla número 4 expone los valores de norepinefrina en gammas al ingreso y durante las primeras 24 horas de iniciado el manejo, y cabe destacar que los requerimientos de norepinefrina en los pacientes sometidos a terlipresina además de la terapia estándar presentaron una media de 1.35 gammas contra 0.94 gammas en el grupo con norepinefrina sola, sin embargo el p valor fue > de 0.05 similar a lo observado en el resto de mediciones a lo largo de las primeras 24 horas de manejo.

Tabla 4

Diferencia entre las medias de requerimientos de norepinefrina al ingreso y durante las primeras 24 horas

<b>Norepinefrina (gammas)</b>	<b>Norepinefrina + Terlipresina</b>	<b>Norepinefrina</b>	<b>P valor</b>
<b>Al Ingreso</b>	1.35	0.94	0.19
<b>A las 6 horas</b>	1.28	1	0.38
<b>A las 12 horas</b>	1.21	1.01	0.56
<b>A las 18 horas</b>	1.20	0.96	0.52
<b>A las 24 horas</b>	1.06	0.88	0.67

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Prueba T de student

En la tabla 5 evidencia los días de hospitalización en el área de cuidado crítico de los pacientes de ambos grupos, cabe destacar que solo 5 pacientes sobrevivieron más de 10 días lo cual corresponde al 21.7% y fue del grupo de norepinefrina sola, sin embargo el p valor para esta tabla fue de 0.89, no significativo.

Tabla 5

Días de estancia en unidad de cuidado crítico

Días	Terlipresina +Norepinefrina f (%)	Norepinefrina f (%)	Total (%)
<1	3(13)	3(13)	6(26.1)
1-5	5(21.7)	4(17.4)	9(39.1)
5-10	3(13)	0(0)	3(13)
10-15	0(0)	1(4.3)	1(4.3)
>15	0(0)	4(17.4)	4(17.4)
<b>Total</b>	11(47.8)	12(52.2)	23(100)

p=0.89 Fuente: Instrumento de recolección de datos Prueba T de student

La tabla número 6 evidencia la mortalidad de los pacientes que fueron sometidos al estudio, solo un paciente sobrevivió al alta de cuidado crítico en el grupo de norepinefrina sin embargo el p valor fue mayor de 0.05.

Tabla 6

Supervivencia al alta de cuidado crítico

Supervivencia	Terlipresina +Norepinefrina f(%)	Norepinefrina f(%)	Total (%)
<b>Si</b>	0(0)	1(4.3)	1(4.3)
<b>No</b>	11(47.8)	11(47.8)	22(95.7)
<b>Total</b>	11 (47.8)	12(52.2)	23(100)

P=1 Fuente: Instrumento de recolección de datos Prueba T de student



## VI ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Desde 1997 que dieron inicio los estudios en choque séptico cuando Landry y sus colaboradores (16) observaron que las concentraciones plasmáticas de vasopresina se encontraban colapsadas en pacientes que presentaban esta patología, partiendo de esta premisa dio la puerta de entrada a muchos proyectos de investigación para el uso de vasopresina y/o sus análogos con la finalidad de mejorar las variables hemodinámicas en pacientes en choque séptico. Tomado en cuenta que el estado de choque séptico es una de las formas de choque distributivo y uno de los parámetros a mejorar es la perfusión tisular mejorando los valores de presión arterial media por lo general utilizando drogas vasopresoras como es el caso de norepinefrina, y el objetivo ha sido el mantenimiento de la presión arterial media  $\geq 65$  mmHg con el uso de vasopresores de acuerdo a las guías actuales se recomienda el uso de norepinefrina como primera línea y en casos especiales dopamina (1), y partiendo de lo descrito por Landry y colaboradores(16) se podría aseverar que el agregar medicamentos como es el caso de vasopresina o sus análogos a la terapia estándar de pacientes en choque séptico mejorarían sus parámetros hemodinámicos como lo han descrito en varios estudios clínicos en donde se ha demostrado que el uso de vasopresina en choque séptico incrementa los valores de resistencias sistémicas (11) así como también los requerimientos de aminos vasoactivos se disminuyen cuando a la terapia con noradrenalina se le agrega el uso de vasopresina como lo demostró un estudio publicado en el 2001 (9) . Tomando en cuenta los efectos de vasopresina en los pacientes en choque séptico es punto de partida para el poder investigar el efecto de análogos sintéticos como lo es terlipresina (terlipresina lisina-tricíclico vasopresina) , esta molécula es rápidamente metabolizada por las endopeptidasas para formar lisina vasopresina vasoactiva, siendo su vida media de 6 horas a diferencia de la vasopresina que es de 6 minutos, en el IGSS su uso es muy limitado y se ha utilizado en la mayoría de las veces como tratamiento de sangrado variceal esofágogástrico. El primer estudio clínico para evaluar la eficacia de terlipresina en choque séptico fue en una pequeña serie de casos, con un total de 8 pacientes en donde terlipresina fue administrada como dosis en bolus única de 1 mg (similar a lo utilizado en gastroenterología), se obtuvo un incremento significativo de la presión arterial durante las primeras 5 horas, el gasto cardíaco se redujo, y no se observaron efectos adversos (22).

Otro estudio que se realizó en 15 pacientes con diagnóstico de choque séptico dependiente de aminos vasoactivos, este estudio utilizó un bolus de terlipresina en pacientes con requerimientos de  $\geq 0.6$  mcg/kg/min de noradrenalina en donde se evidencio incremento de la presión arterial media y descenso significativo del índice cardíaco, por otro lado el aporte y consumo de oxígeno se encontraron significativamente disminuidos, la perfusión de la mucosa gástrica así mismo fue evaluada por láser doppler flujometría, y esta se fue incrementado tras la administración de terlipresina, la tasa entre perfusión de la mucosa gástrica y el aporte sistémico de oxígeno fue también mejorado con el uso de este análogo de vasopresina, los anteriores efectos pueden estar relacionados a un efecto de redistribución positiva del gasto cardíaco en la circulación hepatoesplácnica con un incremento de flujo a través de la mucosa (11).

Tomando en cuenta los datos con los que se cuentan hasta la fecha acerca de la utilización de terlipresina en choque séptico, se realizó el presente estudio clínico en donde se agregó a la terapia estándar el uso de terlipresina en infusión a dosis de 1.3 mcg/kg/min, dosis que ya se había utilizado en un estudio previo (23), estudio que fue publicado en el 2009 en donde se estudió el efecto de vasopresina y de terlipresina cuando se asoció a la

terapia estándar, en el cual llama la atención que no se logró demostrar el descenso del índice cardíaco, ni en el aporte de oxígeno como lo había demostrado otro estudio (21), tampoco logró demostrar mejoría en la sobrevida al agregar terlipresina o vasopresina (23).

Los resultados obtenidos en el presente trabajo fueron: que el agregar terlipresina en infusión a razón de 1.3 mcg/kg/min a la terapia vasopresora a base de norepinefrina no logró demostrar mejoría estadísticamente significativa en las variables como presión arterial media, valores de lactato ni sobrevida al alta de cuidado crítico, lo cual tendría relación a lo publicado por Morelli *et.al.* en el 2009. Sin embargo algunas de las debilidades del presente trabajo podrían ser que los pacientes que ingresaron al estudio presentaron puntajes de APACHE II altos al momento de su aleatorización, tanto en el grupo de norepinefrina más terlipresina como el grupo de norepinefrina sola siendo los valores de las medias de 28.45 y 28.08 respectivamente con un p valor de 0.89, lo cual sugiere alta mortalidad independientemente de la terapia vasopresora a utilizar.

Así también vale la pena destacar que otra de las debilidades del presente estudio podría ser que no se utilizaron dispositivos invasivos para las mediciones de presión arterial como por ejemplo líneas arteriales y/o catéteres de arteria pulmonar los cuales se han utilizado en estudios previos para lograr mediciones más objetivas de variables hemodinámicas, sin embargo el objetivo principal del estudio fue evaluar su efecto en mortalidad por cualquier causa comparado contra la terapia estándar la cual no se logró modificar a pesar de la adición de terlipresina. Así mismo se utilizó la dosis de 1.3 mcg/kg/min que si bien es cierto no se cuenta con una dosis establecida, esta fue tomada de estudios previos en donde la dosis mencionada mejoró variables hemodinámicas específicamente presión arterial media y disminuyó los requerimientos de norepinefrina (23).

Se puede concluir con los datos del presente trabajo que la sobrevida tanto en el grupo de norepinefrina más terlipresina como en el grupo control fue similar ya que no existió diferencia estadísticamente significativa al igual que las variables como lactato, presión arterial media y requerimientos de norepinefrina, por lo tanto no se puede estar a favor ni en contra de la terapia con el análogo de vasopresina terlipresina como fármaco adicional a norepinefrina en infusión para el manejo del paciente en choque séptico con la finalidad de mejorar sobrevida ya que hasta la fecha no se ha logrado demostrar su eficacia para dicha variable. Definitivamente son necesarios más estudios clínicos que involucre un número mayor de pacientes y es probable que en aquellos pacientes con puntuaciones altas de APACHE II no tenga lugar el uso de terapias alternativas como es el caso de terlipresina por el mal pronóstico que tienen a corto plazo, por lo cual debería de diseñarse estudios en los cuales se utilice este análogo de vasopresina en pacientes con punteos de APACHE II menores y así también en etapas tempranas del choque séptico.



## **6.1 CONCLUSIONES**

6.1.1 No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a sobrevida al alta de cuidado crítico de los pacientes que recibieron norepinefrina más terlipresina comparado con norepinefrina sola.

6.1.2 Desde el punto de vista de variables hemodinámicas evaluadas en el presente estudio como lo son el lactato y la presión arterial media no existió diferencia estadísticamente significativa para ambos grupos



## **6.2 RECOMENDACIONES**

6.2.1 Realizar nuevos estudios en donde se involucre mayor número de pacientes así como de la participación de varias unidades de cuidado crítico.

6.2.2 Probablemente el guiar la terapia a base de análogos de vasopresina en base a niveles séricos de dicha hormona podría resultar de beneficio para aquellos que presenten niveles bajos y no para los que conservan niveles séricos normales.



## VII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. R. Phillip Dellinger, Mitchell M. Levy, Andrew Rhodes, *et.al.* "Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012" *Intensive Care Med.* 2013 Feb;39 (2):165-228.
2. Angus DC, *et. al.* "Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care" *Crit Care Med* 2001 jul;29:1303–1310.
3. Dellinger RP "Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003 (31):946–955.
4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M "The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000" *N Engl J Med* 2003 (348):1546–1554.
5. Linde-Zwirble WT, Angus DC "Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society" *Crit Care* 2004 (8):222–226.
6. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL "Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003" *Crit Care Med* 2007 (35):1414–1415.
7. Chemow B, *et.al.* "Pharmacological manipulation of the peripheral vasculature in shock: clinical and experimental approaches" *Circ shock* 1986 (18):141-155.
8. Goldstein DJ, *et. al.* "Mechanical support for postcardiotomy cardiogenic shock" *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2008 (12): 220-228.
9. Tsuneyoshi I, *et al.* "Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock" *Crit Care Med.* 2001(29):487–493.
10. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, *et al.* "Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock" *Anesthesiology.* 2002(96):576–582.
11. S. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, *et. al.* "Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent" *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998(116): 973–980.
12. Delmas A, Leone M, Rousseau S, Albanese J, Martin C "Clinical review: vasopressin and terlipressin in septic shock patients" *Crit Care Med* 2005(9):212-222.
13. Prengel AW, Lindner KH, Ensinger H, Grunert A "Plasma catecholamine concentrations after successful resuscitation in patients" *Crit Care Med* 1992(20):609-614.
14. Sklar AH, Schrier RW "Central nervous system mediators of vasopressin release" *Physiol Rev* 1983(63):1243-1280.
15. Czaczkes JW "Physiologic studies of antidiuretic hormone by its direct measurement in human plasma" *J Clin Invest* 1964(43):1625-1640.

16. Holmes CL, Patel BM, Russell JA "Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock" *Chest* 2001 (120): 989-999.
17. Landry DW, *et.al.* "Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 1997 (25):1279-1282.
18. Tsuneyoshi I, *et.al.* "Hemodynamic and metabolic effects of low dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock" *Crit Care Med* 2001(29):487-493.
19. Holmes CL, *et.al.* "The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 2001(27):1416-1421.
20. Martin W. Dünser, *et. al.* "Arginine Vasopressin in Advanced Vasodilatory Shock: A Prospective, Randomized, Controlled Study" *Circulation* 2003(107):2313-2319.
21. O'Brien A, Clapp L, Singer M "Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock" *Lancet* 2002 (359):1209-1210.
22. Morelli A, *et.al.* "Effects of terlipressin on gastric mucosa in catecholamine-dependent septic shock" *Intensive Care Med* 2004.
23. Andrea Morelli, *et.al.* "Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study" *Critical Care* 2009(13):R130.
24. Pesaturo AB, Jennings HR y Voils SA "Terlipressin: Vasopressin Analog and Novel Drug for Septic Shock *Annals of Pharmacotherapy*" 2006 40(12):2170-2177.
25. Marc Leone and Claude Martin "Rescue therapy in septic shock – is terlipressin the last frontier?" *Critical Care* 2006 (10):131.
26. Jacques Albanèse, MD *et. al.* "Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized study" *Crit Care Med* 2005 (33) No. 9.
27. Robert W. Neumar, Chair, Charles W. Otto, Mark S. Link, Steven L. Kronick, *et.al.* "2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Part 8: Adult Advanced Cardiovascular Life Support *Circulation*. 2010; 122(suppl 3):S729 –S767.

## VIII ANEXOS

Número \_\_\_\_\_ Estudio Impacto de terlipresina en choque séptico

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Unidad: HGEC Servicio: \_\_\_\_\_

Iniciales de paciente: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Género: \_\_\_\_\_

Raza: LADINO

Fecha de admisión al hospital: \_\_\_\_\_ Fecha de randomización: \_\_\_\_\_

Norepinefrina: \_\_\_\_\_ Inicio infusión: \_\_\_\_\_

Norepinefrina + terlipresina: \_\_\_\_\_ inicio de infusión: \_\_\_\_\_

(tiempo en horas)	0	6	12	18	24	48	72	96
PAM								
LACTATO								
Creatinina								
Excreta Urinaria								
Presión Venosa Central								
Requerimientos de norepinefrina								
APACHE II								

Fallecido: \_\_\_\_\_ Fecha de Muerte: \_\_\_\_\_ fecha del Alta Hospitalaria: \_\_\_\_\_  
Fecha de egreso de UTIA: \_\_\_\_\_





### **PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR TRABAJO**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "IMPACTO DE TERLIPRESINA EN EL PACIENTE EN CHOQUE SÉPTICO" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca su reproducción o comercialización total o parcial.

